

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 1965 — N° 34

Etude d'un collyre gammaglobulines-chloramphénicol

Expérimentation pathopharmacologique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

James BONARD

Né le 27 Janvier 1934, à LA BERTHENOUX (36)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1965

ETUDE D'UN COLLYRE
GAMMAGLOBULINES - CHLORAMPHENICOL
EXPERIMENTATION PATHOPHARMACOLOGIQUE

Etude d'un collyre gammaglobulines-chloramphénicol

Expérimentation pathopharmacologique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

James BONARD

Né le 27 Janvier 1934, à LA BERTHENOUX (36)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1965

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur	M. FLORIO
Directeur honoraire	M. JUNG
Directeur honoraire	M. TAPERNOUX
Professeur honoraire	M. CUNY

PROFESSEURS

15 chaires

Pharmacie et Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	LUCAM
Hygiène et industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne ..	EUZEBY
Pathologie médicale des équidés et des carnivores. Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la Reproduction	BERTRAND
Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie	
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation	JEAN-BLAIN
Physique et Chimie biologiques et médicales	MAGAT
Maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire	JOUBERT

MAITRES DE CONFERENCES

MM. FERNEY, RUCKEBUSCH, BUSSIERAS

CHEFS DE TRAVAUX

M. OUDAR, Agrégé

MM. CHANTEGRELET, DESCHANEL, JEAN-BLAIN Claude, LAPRAS,
LE NIHOUANNEN, PROY, VAN HAVERBEKE,

ASSISTANTS

Mlles DUFFOUR, GENTILLETI, GONZALES

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur MONNET, de la Faculté de Médecine.

Premier Assesseur : Monsieur le Professeur JOUBERT, de l'Ecole Vétérinaire.

Deuxième Assesseur : Monsieur le Professeur COLLET, de l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Nationale Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage de ma piété filiale et
de ma vive reconnaissance pour leurs
efforts si longtemps soutenus et ici
récompensés.

A MA FEMME, A MA FILLE

Meilleur gage de mon profond
amour.

A TOUTE MA FAMILLE, A TOUS CEUX
QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET
de la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury
de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JOUBERT

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

A qui nous devons notre sujet de thèse et qui a bien voulu nous guider dans l'élaboration de notre travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive et sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COLLET

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Avec l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

AVANT-PROPOS

Nous avons tenté de mettre en évidence dans cette thèse l'intérêt thérapeutique d'un collyre, d'usage récent en ophtalmologie, dans quelques affections oculaires rencontrées en médecine vétérinaire : les kérato-conjonctivites infectieuses des animaux, spécialement celles que nous pensons causées par un virus.

Un produit aussi complexe et polyvalent que le collyre « Ophta-globulines-Chloramphénicol » doit trouver une plus large utilisation que ne le montre notre modeste travail. Nous espérons que l'avenir lui réservera un usage à la mesure de sa valeur réelle.

Le collyre est présenté dans un étui cartonné renfermant :

1° Un flacon capsulé renfermant le lyophilisat des gamma-globulines sous forme de poudre.

2° Une ampoule à deux pointes contenant la solution de chloramphénicol.

3° Une lime.

4° Une tétine stérile sous capsule plastique.

L'ampoule de chloramphénicol en solution sert à dissoudre les gamma-globulines au moment de l'emploi, leur flacon reçoit la tétine et devient flacon compte-gouttes commode pour les instillations.

Notre ouvrage est présenté en trois parties :

PREMIÈRE PARTIE : Composition du produit, propriétés pharmaco-dynamiques de chacun des constituants et de leur association.

DEUXIÈME PARTIE : Les kérato-conjonctivites infectieuses des animaux.

TROISIÈME PARTIE : Etude clinique sur les animaux.

PREMIERE PARTIE

PHARMACODYNAMIE DU COLLYRE

CHAPITRE PREMIER

LE LYOPHILISAT DE GAMMAGLOBULINES

A. — Composition

a) *Principe actif :*

Gamma-globulines humaines d'origine placentaire (Licence Institut Mérieux)	0,150 g
---	---------

b) *Isotonisants et conservateurs :*

Glycocolle	0,050
Chlorure de sodium	0,025
Ethyl-mercure-thiosalicylate de sodium	0,001

B. — Préparation du lyophilisat

1° Préparation des gamma-globulines

Les gamma-globulines, fraction la plus riche du sang en anticorps, sont extraites du sang des placentas humains et cryo-desséchées pour permettre leur conservation, suivant la technique maintenant exposée.

1° *Récolte des placentas.* — Les placentas, aussitôt leur expulsion, sont placés dans un bac métallique et congelés à -20° C. Ils sont ainsi conservés, le temps de la collecte, qui les présente bientôt au laboratoire en caissettes isolées.

2° *Extraction du sang placentaire.* — Au laboratoire, les placentas sont décongelés et très vite découpés en fragments. Une essoreuse en métal inoxydable en extrait le sang placentaire.

3° *Clarification du sang placentaire.* — Le sang est centrifugé à — 30° C en présence de 10 % du mélange suivant :

Ethanol	95 Volumes
Butanol	4 Volumes
Isopropanol	1 Volume

ceci pour éliminer les débris cellulaires.

4° *Précipitation des gamma-globulines, des lipoprotéines et des bêta-globulines.* — On règle le pH à 6,8, la concentration alcoolique à 25 % par le mélange précité, la force ionique à 0,100, la température à — 5° C. Les produits sont ajoutés sous brassage continu dans les cuves refroidies par circulation de saumure froide et en laboratoire frigorifique à — 5° C ; le surnageant clair est récupéré pour être redistillé.

5° *Élimination des bêta-globulines.* — Le précipité est redissout dans l'eau distillée, le pH amené à 5,20 sans addition d'alcool et la température maintenue à — 20° C ; on centrifuge et on élimine le précipité.

6° *Élimination des lipoprotéines.* — Le pH du surnageant est amené à 7,20, la concentration alcoolique à 25 %, la température à — 5° C.

Le liquide centrifugé élimine les lipoprotéines dans le surnageant.

7° *Obtention des gamma-globulines.* — Le précipité est redissout dans l'eau distillée, puis on ajoute 220 g par litre de sulfate d'ammonium sous agitation constante. Le pH est ajusté à $6,8 \pm 0,4$ (unités pH), on centrifuge et l'on

recueille le précipité qui est dialysé en sac de cellophane pendant cinq jours dans l'eau courante à température voisine de $\pm 20^{\circ} \text{C}$.

8° *Obtention du lot brut des gamma-globulines.* — Le volume du dialysat est mesuré, le pH ajusté à $7,0 \pm 0,4$, on centrifuge et élimine le précipité, on titre les protéines du surnageant. On trouve des chiffres voisins de 10 g par 100 cm³.

On ajoute alors Merthiolate de sodium, 6,6 mg par g de protéines ; des stabilisants : glycocole et chlorure de sodium en solution dans l'eau distillée tels que le taux de protéines soit amené à 3 g pour 100 cm³, le pH à $7,0 \pm 0,4$, le point cryoscopique à $-0,8 \pm 0,2^{\circ} \text{C}$.

Le produit est filtré sur plaques d'amiante du type Seitz eks, ce qui rend le produit bactériologiquement stérile.

9° *Lyophilisation.* — Dans les flacons stériles de 5 cm³, on place 150 mg de protéines, soit sensiblement 5 cm³ de la solution à 3 %. La lyophilisation sous vide poussé dessèche cette solution et ne laisse qu'une poudre contenant les gamma-globulines, principe actif non altéré par cette opération.

Les flacons sont bouchés par des bouchons très secs stérilisés à 120°C et capsulés.

2° **Activité pharmacodynamique des gamma-globulines**

1° *Définition et historique.*

Depuis trente ans l'idée de Staudinger a été reconnue unanimement, à savoir que le sang contient des macromolécules dont le fractionnement détruirait les propriétés pharmacodynamiques de façon irréversible.

Edwin J. Cohn, professeur à la Harvard Medical School de Boston (U.S.A.), fut le premier avec ses collaborateurs à mettre au point des méthodes de fractionnement du sang à grande échelle. Ces méthodes, utilisant le relargage salin

au point isoélectrique de chaque protéine, minimum de solubilité de la protéine, ont prévalu jusqu'à la fin de la dernière guerre mondiale.

C'est Cohn lui-même qui a établi la précipitation par l'alcool, qui n'altère pas les protéines si l'on travaille au froid et qui s'élimine fort bien par lyophilisation, avec des rendements d'extraction supérieurs.

Les gamma-globulines représentent ainsi un produit biologique défini autant par son mode de préparation que par ses propriétés pharmacodynamiques, qui sont variables et incomplètement explorées. Elles représentent un des supports de la défense immunologique de l'organisme humain. A ce titre elles sont utilisées dans la prophylaxie et le traitement des maladies infectieuses.

Alors qu'on pensait les caractériser par mesure de leur pouvoir antigrippal, Lépine [1] dit à ce sujet : « Le taux des anticorps contre la grippe varie considérablement dans une population, suivant qu'il y a eu récemment ou qu'il n'y a pas eu dans le pays d'épidémie à virus grippal. Les fluctuations peuvent affecter la totalité de la population et s'additionner au lieu de se neutraliser comme le font les fluctuations individuelles. On risque donc de porter, sur des quantités importantes de gamma-globulines préparées dans des conditions identiques, un jugement très différent, selon que les sérums auront été prélevés peu après une épidémie de grippe ou en dehors d'une épidémie récente ».

Ce sont les macro-molécules protéiques qui, en milieu alcalin, migrent vers l'anode à la vitesse la plus lente.

2° *Richesse en anticorps.*

Néanmoins des titrages sont effectués pour les activités usuelles : activité antipoliomyélitique, antimorbilleuse, neutralisation de la toxine diphtérique, de la staphylolysine α , de la streptolysine « O » qui mesure le pouvoir antitoxique.

Des chiffres qui ne sont pas comparables horizontalement sont résumés dans le tableau ci-dessous pour des gamma-globulines placentaires préparées par l'Institut Mérieux [2].

Echantillons	Antipolyo. Titrage 1	Antipolyo. Titrage 2	Antidiphthé- rique U antitox/ml	Antistaphilo- lysine α	Antistrepto- lysine « O »
1	3.840	2.560	2	15	1.050
2	3.840	3.840	2	15	1.050
3	1.920	960	4	10	800
4	2.560	1.280	2	15	900
5	950	960	2	10	900
6	960	960	2	15	750
7	1.280	1.280	1	10	1.200

Des propriétés curatives par opsonisation sont toujours rencontrées contre la grippe et l'hépatite à virus humains ; Fisher et Manning [3] ont montré ces mêmes propriétés curatives des infections expérimentales à virus herpétiques sur des souris de laboratoire.

Les gamma-globulines ont enfin été introduites en ophtalmologie et ont montré une action curative spécifique sur des infections oculaires comme le rapportent les travaux de Léopold et Apt [4].

Leur action plus spécifique contre les virus de l'herpès ayant produit expérimentalement une kératite chez le lapin, a été démontrée par les travaux de Doleans et ses collaborateurs [5] et Gispén [6].

Les travaux de Litricin et ses collaborateurs [7] mettent en évidence l'activité certaine sur toutes kératites et irido-cyclites expérimentales à virus du lapin : les affections expérimentales sont produites en déposant sur la cornée préalablement desséchée par air chaud, le virus expérimenté.

Nataf, Lépine et Bonamour [32] écrivent que l'œil est une excellente zone d'étude des maladies à virus, il nous était alors permis d'en attendre les meilleurs résultats dans notre expérimentation. Et c'est alors que notre professeur de Pathologie Infectieuse, M. Joubert, chargé de l'expertise du présent collyre et s'en référant lui-même aux travaux de Levaditi et Lépine [8], après expérimentation, déclare : « Il n'est pas interdit de penser, en raison de la faible participation générale de la phagocytose à la lutte antitoxique... aux propriétés virulicides directes de l'antiseptique organo-mercuriel conservateur du lyophilisat ».

3° Propriétés antibactériennes des gamma-globulines

Les gamma-globulines présentent un pouvoir stimulateur de la phagocytose grâce aux opsonines qu'elles renferment ; un indice opsonique ou bactériotropique notable peut être mis en évidence par une technique semblable à celle proposée par Rossi [9].

4° Propriétés anti-allergiques des gamma-globulines

Grâce aux travaux de Benda et Urquia [10], on a su que le sérum humain ou animal possédait un pouvoir histamino-protecteur. En 1949, Benda [11] signalait que le pouvoir protecteur du sérum semblait lié à la fraction globulinique.

Les gamma-globulines trouvent aujourd'hui leur indication dans de nombreux syndromes allergiques tels que les eczémas atopiques, généralisés ou diffus, purpuras, asthme, pollinoses, allergies digestives, stomatites, rhinites et même conjonctivite allergique chronique, fort bien guérie par le traitement aux gamma-globulines tel que le mentionnent Castelain et Besson [12].

L'emploi des gamma-globulines dans le traitement des kérato-conjonctivites allergiques, bien loin d'être contre-

indiqué, se montre certainement judicieux ; nous ne l'envisageons pas dans notre travail, que nous avons volontairement limité.

La propriété histamino-protectrice des gamma-globulines humaines, si nous ne la mettons pas en valeur dans cette thèse, ne nous a pas échappé cependant dans son importance : elle nous a permis d'utiliser ce produit en médecine vétérinaire, où il est en conditions hétérologues sans craindre de sensibilisation. Il est vrai que la lyophilisation a pu également déspecifier ces protéines et que le produit à l'origine, a été largement expérimenté sur les animaux de laboratoire de toutes espèces qui n'ont jamais présenté d'intolérance visible.

C. — Conservation des gamma-globulines

La lyophilisation ou cryo-dessiccation assure la conservation la plus parfaite, connue actuellement des produits biologiques dans leurs propriétés physiologiques initiales. Ces propriétés se retrouvent lors de la remise en solution des lyophilisats après une durée de conservation pratiquement illimitée à température fraîche (+ 4° C), un agent conservateur autorisé est ajouté.

AGENT CONSERVATEUR. — Un organo-mercuriel, le *merthiolate sodique* ou *Thimérosal* de formule :

$$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \diagup \text{COONa} \\ \diagdown \text{S-Hg-C}_2\text{H}_5 \end{array}$$
 est ajouté, conformément aux tolérances de l'additif N° 16 au Codex 1949 publié au J.O. du 15 mai 1960 et permet la conservation parfaite trois semaines et plus du collyre prêt à son usage.

La solution limpide est colorée plus ou moins intensément en jaune pâle ou légèrement brunâtre, suivant les lots de gamma-globulines, sans que le produit soit pour autant différent ou avarié.

CHAPITRE II

LA SOLUTION DE CHLORAMPHENICOL

a) *Principe actif :*

Chloramphénicol	0,020 g
---------------------------	---------

b) *Excipient :*

Borate de sodium officinal	0,0037 g
Phosphate monopotassique anhydre	0,00415 g
Eau distillée q.s.p.	5 ml

Chloramphénicol

1° Définition - Historique

Antibiotique fongique, découvert presque simultanément par deux groupes de chercheurs : d'une part à l'université de Yale, J. Ehrlich et ses collaborateurs [13], d'autre part à Urbana, par Carter H. et ses collaborateurs [14], cultivant une même souche de type *Streptomyces Venezuelae* sur le milieu naturel suivant :

Amidon	2
Extrait de viande de Bœuf	0,5
Peptone	0,5
Chlorure de sodium	1

extraient le premier chloramphénicol naturel, actuellement il est produit par synthèse complète.

2° Formule chimique

Le Chloramphénicol est le D (-) Thréo 1-P-Nitrophényl 2 - Dichloracetamido propane 1,3 diol, c'est-à-dire l'un des quatre isomères possibles de formule $O_2N-C_6H_4-CHOH-CH(NH-COCHCl_2)-CH_2OH$.

Seul est bactériologiquement actif l'isomère (-) Thréo, c'est une des difficultés de la préparation qui doit l'isoler parmi les autres, produits en même temps.

a) CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES :

Le Chloramphénicol se présente sous forme de cristaux blancs incolores, très amers, peu solubles dans l'eau 0,25 % à 25°, plus solubles dans le propylène glycol, l'éthanol.

Pas ionisé, il est thermostable à l'ébullition et autoclave en pH variant de 2 à 9, donc stable en milieu digestif.

b) PHARMACOLOGIE :

1° VOIE GÉNÉRALE.

— *Absorption digestive rapide et bonne* : concentration sanguine forte et rapidement atteinte après 2 heures et se maintenant efficiente pendant 6 heures.

— *Diffusion bonne et rapide dans presque tous les tissus*. C'est l'antibiotique ayant la meilleure diffusion tissulaire. La diffusion est aussi intra-cellulaire (expliquant l'efficacité du produit dans les viroses et les Myagawanelloses).

Le Chloramphénicol diffuse bien dans le liquide céphalo-rachidien (30 à 50 % du taux sanguin), dans les cavités séreuses, dans le sang placentaire (concentration identique à celle du sang maternel) et dans le lait maternel.

— *Métabolisme* : l'organisme rejette le chloramphénicol conjugué à l'acide glycuronique dans la bile et l'urine ; cette forme n'a plus d'activité thérapeutique.

2° VOIE LOCALE : LE COLLYRE.

Le collyre au chloramphénicol à 0,40 % ou 1 % est particulièrement bien toléré.

— *Diffusion* : Des prélèvements d'humeur aqueuse et de vitrée effectués sur des yeux de lapins, 30 minutes après l'instillation d'une goutte de collyre à 0,40 % toutes les deux minutes pendant 20 minutes ont permis d'effectuer des dosages qui ne nous ont donné (Dr J. Delpech) [15] aucune diffusion décelable.

Par contre, après instillation d'une solution aqueuse à 0,25 %, Leopold et Nichols [16] notent que la cornée se laisserait bien traverser par le chloramphénicol et la concentration atteindrait dans l'humeur aqueuse 14 mcg/ml si la cornée était préalablement érodée.

Par contre, Witzel et Ormsby, s'aidant de l'ionophorèse après deux heures, ne trouvent que 1,3 mcg/ml, ce qui s'explique en partie par le fait que le chloramphénicol n'est pas ionisable.

3° SPECTRE D'ACTION, d'après Trefouel et ses collaborateurs [21].

Large spectre d'action comme celui des tétracyclines, sans action sur les mycobactéries et action plus faible sur les bacilles Gram-positifs et sur les protozoaires (*Trichomonas*, amibes).

Le spectre d'action s'étend à :

1) *Coccies Gram-positifs* : Staphylocoques résistants à la pénicilline, Streptocoques, entérocoques, pneumocoques.

2) *Coccies Gram-négatifs* : Méningocoques, Gonocoques.

3) *Bacilles* :

— *Bacilles Gram-négatifs* (son domaine principal d'action) : *b. Coli*, *Salmonella*, *b. Tularensis*, *Hemophilus pertussis* et *influenzae* *Brucellas*, *Friedlander*, *Proteus*, *Shigella*, *Pasteurella*.

— *Bacilles Gram-positifs* : b. anthracis, pas d'action sur les clostridies B. diphtérique.

4) *Spirochètes* : Tréponèmes, Leptospires.

5) *Rickettsia* : toutes très sensibles.

6) *Miyagawanellas* (Virus à grande dimension).

Lymphogranulomatose inguinale, psittacose, Trachome, Pneumonie atypique.

4° MODE D'ACTION : Bactériostatique aux doses thérapeutiques, il agit par inhibition de la synthèse des protéines et de l'acide ribonucléique de la cellule bactérienne. Des doses massives peuvent cependant produire la lyse bactérienne, libérant des toxines qui produisent des accidents observés lors de traitement de fièvres typhoïdes. En instillations locales cette lyse peut se produire, les toxines alors libérées sont facilement éliminées sans produire d'accident, vers l'extérieur.

5° ANTIBIORÉSISTANCE : Modérée et progressive du type « Pénicillinique », elle s'observe surtout sur les Staphylocoques et les bacilles des infections urinaires.

Le tableau ci-dessous résume les travaux de divers auteurs ayant recherché avec plusieurs antibiotiques les antibiorésistances de très nombreuses souches.

Antibiotiques	Souches résistantes Pourcentages		
	Selon Cl. Gerbeaux [18]	Selon Rountree-Thomson [19]	Selon Miyahara et coll. [20]
Pénicilline	70,7	64,7	76
Streptomycine . .	45	27,6	37
Auréomycine . . .	36,9	7,9	21
Terramycine . . .	44,2	7,9	21
Chloramphénicol.	18,8	2	8

Dans des traitements prolongés tels que le réalise l'emploi du collyre, le chloramphénicol est à retenir comme l'un des antibiotiques engendrant le moins de résistances.

6° EFFETS SECONDAIRES DU CHLORAMPHÉNICOL.

a) *Action sur la pression artérielle est la respiration.*

Gruzhit et ses collaborateurs [31 bis], sur des chiens anesthésiés recevant une dose massive intra-veineuse, observent une phase dépressive et passagère.

b) *Action anti-inflammatoire.*

Feyel et Cabanes [22] ont constaté que dans une réaction inflammatoire stérile, le chloramphénicol active la mobilisation des éléments cellulaires et leur métamorphose en histiocytes macrophages, provoque la multiplication des fibroblastes et la formation précoce de substances fondamentales qui s'opposent partiellement à l'action inhibitrice de la cortisone à l'égard de tous ces éléments.

Teodorn et ses collaborateurs [65] notent également les effets anti-inflammatoires favorables du chloramphénicol venant s'ajouter en synergie avec ceux de la cortisone.

Conclusion

Le Chloramphénicol demeure, malgré son ancienneté, un des antibiotiques les plus importants, du fait de sa bonne diffusion dans l'organisme. Il semble franchir aussi bien la barrière hémato-aqueuse que la barrière méningée. Pour l'usage local, seul le collyre nous paraît intéressant, conclut J. Delpech [15]. Son spectre d'action très large, son antibiorésistance négligeable le font employer longtemps en toute sécurité.

DEUXIEME PARTIE

**LES KERATO-CONJONCTIVITES INFECTIEUSES
CHEZ LES ANIMAUX**

CHAPITRE PREMIER

LES CONJONCTIVITES

Il nous a semblé utile de dresser le tableau clinique des principales affections ophtalmiques d'origine infectieuse chez les animaux, certaines, reproduites expérimentalement, se montrent typiques. La grande majorité des cas n'ont pas un aspect clinique typique, l'analyse des bactériologistes se montrera aussi incertaine à nous faire trouver l'agent causal de ces affections qui apparaissent cependant contagieuses.

Les conjonctivites reconnaissent pour causes favorisantes, des terrains favorables : diabète, coccidiose, diathèse eczémateuse, mauvaise hygiène générale.

L'infection est cause déterminante ; les germes mis en cause les plus variés : bacilles tuberculeux, pestique, bacillus prodigiosus, pneumocoques, streptocoques, staphylocoques colis et sarcines.

Les saprophytes se montrent tous en tout temps pathogènes pour la conjonctivite de la souris (Ruata, Crap, Karsten). Rechercher la cause endogène. L'œil, « c'est le miroir où se reflète toute infection générale de l'organisme ». Cependant le clinicien ne pourra pas donner un nom spécifique à la cause de l'infection première par la seule inspection de la muqueuse. Le bactériologiste ou même des bactériologistes les plus éminents, comme nous le verrons plus loin, ne sont pas arrivés à des résultats concordants dans tous les cas. Sur nos animaux, les statistiques ont trop peu exploré le champ bactériologique des affections oculaires, aussi le diagnostic étiologique manque souvent de précision.

Nous rappellerons des résultats acquis depuis longtemps pour être classiques, où le clinicien reconnaîtra facilement et sans doute les conjonctivites catarrhales et conjonctivites purulentes.

1° Les conjonctivites catarrhales

Elles se caractérisent facilement par une infiltration rosée, rouge, rouge ocre ou violacé, avec des pétéchies et une sécrétion abondante, muqueuse filamenteuse et floconneuse qui s'attache à la cornée et que le battement des paupières agglomère ou fait évacuer avec les larmes. Elles sont peu ou pas contagieuses, leur évolution est rapide, en général sans gravité.

Nous rappelons ici les formes expérimentales schémas typiques.

1° *Conjonctivites à streptocoques*. — Une inoculation sous-conjonctivale chez le lapin, produit une sécrétion abondante qui tarit en quatre ou cinq jours. Morax, avec des souches virulentes, obtient des conjonctivites purulentes. Ces formes peuvent apparaître lors d'obstruction des voies lacrymales (chez l'Homme).

2° *Conjonctivites à pneumocoques*. — Gasperini observe leur évolution peu grave et guérison en une dizaine de jours sur les lapins inoculés.

Nous rappelons maintenant des formes spontanées.

1° *Conjonctivite à cocco-bacille*. — Bertrand parle d'une épizootie sur des faisans présentant catarrhe oculo-nasal et diarrhée.

2° *Conjonctivites symptomatiques d'infections générales*. — On peut les constater au début de presque toutes les infections des animaux domestiques ; elles sont endogènes. Il y a peu de sécrétions, mais plutôt infiltration de la muqueuse, œdème et tuméfaction des paupières, créant

une conjonctivite interstitielle et perdant l'éclat de la prunelle : « l'œil est éteint ». On les rencontre dans les affections : typhoïde du Cheval, le rouget et le choléra du Porc, le purpura hémorragique du Chien, surtout la maladie du jeune âge, où elles sont le seul signe au début, la jaunisse épizootique des Chiens de chasse (Maladie de Groulade). Velu parle de larmes de sang quand elles sont suites de trypanosomoses, en raison de la couleur lie-de-vin que peut prendre la muqueuse.

2° Les conjonctivites purulentes

Les causes se révèlent plus nettement être infectieuses, les symptômes plus accusés : hyperhémie, sécrétion purulente plus ou moins compacte et abondante qui irrite les paupières et les fait gonfler. Le pus caséux peut se concrétiser, agglomérer des poils ou plumes et provoquer leur chute. Le pronostic est plus grave et doit être réservé quant aux complications possibles aux annexes de l'œil.

— FORMES EXPÉRIMENTALES :

Conjonctivites à Pasteurella. — Oubarret, Rouslacroix et Herrmann décrivent une telle conjonctivite d'une femme soignant ses poules atteintes de diarrhée enzootique due à une pasteurella ; isolée également des sérosités et du chémosis de la femme, cette pasteurella a pu communiquer à deux poules en quarante-huit heures, une conjonctivite purulente.

— FORMES SPONTANÉES :

1° *Conjonctivite purulente des chèvres.* — Décrite en 1905 par Delmer comme enzootie contractée par un troupeau de chèvres importées de Suisse en France. Des chèvres saines au contact des malades, contractent facilement cette maladie virulente catarrhale en 24 heures et purulente en 48 heures. Des animaux d'espèces autres

se montrent réfractaires, on a isolé des malades des microcoques se présentant isolés ou associés en diplo-staphylocoques, mais ne reproduisant pas la maladie.

2° *Conjonctivites purulentes des bovins.* — Elles ont été constatées fréquemment sous la forme primitive dans les grands pays d'élevage extensif et surveillance sanitaire insuffisante : Russie, Inde, Amérique du Sud... Très contagieuses, elles sont graves également par leurs complications cornéennes fréquentes, elles créent les kératites enzootiques ou épizootiques. Delmer ayant échoué à les transmettre entre espèces différentes, on pense que chaque espèce, Bœuf, Mouton, Chèvre, a sa ou ses kératites contagieuses.

La conjonctivite purulente chez le Bœuf se présente aussi comme une complication du Coryza Gangréneux, installée facilement sur des animaux carencés : « Maladie des drèches ».

3° *Conjonctivite purulente du Chien, du Chat.* — Fréquente en tous pays d'élevage intensif de ces carnivores domestiques, en Belgique, en Allemagne, en France et surtout en Angleterre, où la promiscuité lors des « concours de beauté » ou dans les refuges pour abandonnés, favorise la contagion.

On lui reconnaît un agent spécifique : celui de la maladie du jeune âge, que nous avons vu produire des formes de conjonctivites catarrhales.

On lui reconnaît pour cause également importante : la blennorragie, qui peut ainsi atteindre des animaux de tous âges, s'infectant par auto-propagation et des nouveau-nés s'infectant par hétéro-propagation. Guilmot, à l'encontre d'autres expérimentateurs, réussit à reproduire cette blennorrhée oculaire. Cette affection n'a de commun avec la conjonctivite gonococcique de l'homme que la purulence ; le gonocoque n'étant pas inoculable aux animaux, si ce n'est au singe. Elle peut être comparée quant aux moyens de contagie de la blennorrhée oculaire des

enfants nouveau-nés observés lorsque les mères sont atteintes de vaginite ou de métrite, le pus contenant des germes banals, staphylocoque, streptocoque ou du pneumocoque (Morax, Parinaud), voire du *Bacterium coli* commune (Bietti).

4° *Conjonctivite purulente du Cheval.* — Observée sur des poulains nouveau-nés par Hönisch et Roloff, sur des chevaux adultes, Saint-Yves Ménard la vit se propager à 14 animaux du jardin d'acclimatation ; Mello décrit également une enzootie qui sortit du régiment de cavalerie après avoir atteint le tiers des effectifs pour atteindre des chevaux civils, se compliquant d'ulcérations des bords palpébraux et de la caroncule lacrymale.

5° *Conjonctivite purulente du Lapin.* — Constatée chez plusieurs animaux par Rose, elle put être transmise à des animaux sains recevant de l'exsudat purulent, d'où deux bacilles ne prenant pas le Gram furent isolés en culture.

6° *Conjonctivites purulentes des oiseaux.* — Des épi-zooties ont été décrites par Emmerez de Charmoy et Mégnin en 1901 sur des Poules et Poulets de l'Île Maurice, et sur des Gallinacés de l'Annam par Marotel et Carougeau en 1902, dont on pensait que les spiroptères fussent l'agent causal. D'autres observateurs retrouvent des conjonctivites sur des animaux non parasités, les agents microbiens semblent alors être la cause de ces affections par ailleurs très contagieuses. Et Basset pense que la conjonctivite purulente est une complication de la forme oculo-nasale de la variole aviaire.

7° *Conjonctivite purulente de réaction clinique.* — Produite sur des animaux morveux ayant reçu de la malléine ou sur des animaux tuberculeux ayant reçu de la tuberculine en intra-dermo-palpébrale.

3° Les conjonctivites à fausse membrane

— FORMES EXPÉRIMENTALES.

Conjonctivites membraneuses du Lapin. — Sourdille, sur des conjonctives irritées par action caustique et inoculées de bacilles diphtériques, obtient en une heure un début de fausse membrane.

Elle se reforme plusieurs fois si on l'enlève, la conjonctive reprend son aspect normal en trois jours. Une expérience plus sévère fait durer les phénomènes plus longtemps : 4-5 jours. Dans la fausse membrane, au début on ne retrouve que des éléments épithéliaux altérés, puis apparaissent des strates de fibrine et quelques globules blancs et rouges, ces derniers éléments devenant finalement dominants.

— FORMES SPONTANÉES.

Conjonctivites membraneuses des oiseaux. — Ce sont des localisations ou complications de la variolo-diphtérie aviaire, maladie protéiforme et à localisations multiples. On leur reconnaît pour causes des agents autres que le bacille de Klebs-Lœffler de la diphtérie humaine ; Guérin isole une *pasteurella* inoculable au Poulet et au Pigeon ; Bordet et Fally, une fine bactérie inoculable à la poule reproduit l'affection en quatre jours. Cuillé parle du bacille de la nécrose et enfin Panisset et Verge, d'un virus filtrant, d'où ils tirent un vaccin.

4° Les conjonctivites nodulaires diverses

1° CONJONCTIVITE FOLLICULAIRE DES ANIMAUX ET CONJONCTIVITE TRACHOMATEUSE DE L'HOMME.

L'hyperplasie des follicules lymphoïdes dans la conjonctivite des animaux et même de l'homme, a fait longtemps douter de l'existence de quelque affection spécifique, ce fait pouvant être une anomalie que le sujet supporte très

bien. Nicolle et Lumbroso la trouvent fréquente, pour ne pas dire constante, chez certains lapins d'élevage en Tunisie, localisée en placards aux angles nasal et temporal des paupières. Chez le Chien, elle se rencontre sur la muqueuse de la troisième paupière. En réalité, les formes très localisées peuvent être considérées comme des stades de guérison de la forme généralisée qui reparait très facilement sous la moindre irritation ou une simple scarification. Cette conjonctivite folliculaire est très contagieuse, elle se transmet rapidement à l'autre œil par exemple et comme le trachome de l'Homme, elle forme des endémies et même épizooties : « Le trachome de l'Homme est l'infection la plus répandue du globe » (Morax). Il est inoculable à certains singes avec incubation de huit jours et guérison apparente en trois mois. Le trachome est inoculable au Chien et au Lapin, qui incubent huit jours également et ne sont malades qu'un mois environ. Ces inoculations sont réalisables à partir des exsudats lacrymaux de l'Homme, de même la maladie se transmet de lapin à lapin et même de lapin à singes, mais échoue de prélèvements issus de chiens malades d'où toute inoculation reste infructueuse ; la cohabitation des chiens semble pourtant réussir cette transmission de chiens malades à chiens sains.

Nicolle et ses collaborateurs pensent que le virus responsable de ces deux affections est humique et qu'ainsi les petits carnivores domestiques en constituent le réservoir, très près du sol ils s'infestent facilement, à leur contact l'Homme se contamine alors facilement.

Dans l'ouest du Kentucky et le sud de l'Illinois, Eaton décrit une conjonctivite granuleuse du bétail, Cheval, Chien, très fréquente et formant des épizooties et enzooties dans les mêmes régions, dit-il, que le trachome humain auquel elle ressemble. Une variété de mouche piquant spécialement l'angle nasal des paupières semble en être l'agent spécifique.

Certaines conjonctivites folliculaires ne sont que le reflet d'un état général adénoïdique chez des enfants, dit Terson. Sur certains chiens d'appartement il sera bon de rechercher cet état général avant de conclure à une seule conjonctivite primitive.

2° CONJONCTIVITE CRYPTOCOCCIQUE.

C'est une localisation conjonctivale de la Lymphangite cryptococcique du Cheval. Rivolta et Torregni étaient les seuls à la signaler avant la première guerre mondiale ; depuis, elle s'est répandue. Comme la peau, la conjonctive présente des ulcérations et des suppurations spécifiques, contenant le cryptocoque. La troisième paupière semble être le siège de prédilection de cette affection, les cordes lymphatiques à la base de l'oreille peuvent s'ulcérer, la maladie cesse sur la peau et les muqueuses en même temps. Méliadini et Stylianopoulos la transmettent expérimentalement à deux chiens qui guérissent spontanément en dix jours.

3° CONJONCTIVITES VÉSICULEUSES, BULLEUSES ET PUSTULEUSES.

Ce sont les localisations conjonctivales des grandes fièvres éruptives produisant des élevures à contenu transparent. Le Horse-pox, la Clavelée, la Fièvre aphteuse les produisent. Dans cette dernière affection, le lait non stérilisé des animaux malades a souvent été accusé de retransmettre ces symptômes sur des enfants, des chiens. Brusasco et Fröhner ont décrit chez le Chien une conjonctivite vésiculeuse, que l'on doit rapprocher de la staphylococcie, eczéma, impétigo chez les enfants.

En général, au bout de quelques jours le sommet des élevures se nécrose, le liquide se résorbe ou s'épanche, restent une légère vascularisation et une intense photophobie.

4° TUBERCULOSE DE LA CONJONCTIVE.

Sur des lapins, des cobayes, on observe facilement des formes expérimentales après inoculation. Des tubercules s'organisent, puis des abcès, des ulcères à fond parsemé de granulations gris-jaune.

— *Des formes spontanées*, on en a décrit chez le Bœuf, plus récemment sur les carnivores domestiques, où cette forme n'est pas rare ; elle prend un aspect végétant qui peut être masqué par une réaction locale très accusée : œdème et vascularisation intense, hémorragies parfois. Souvent elle est la localisation de l'infection générale ; si elle en est l'entrée, elle s'y limite très longtemps ; la Tuberculine en sera toujours le réactif spécifique.

5° MORVE DE LA CONJONCTIVE.

— *Forme expérimentale*. — L'inoculation de bacilles morveux en intra-camérienne chez le chien entraîne rapidement l'infection des paupières, dans la muqueuse, des tubercules s'organisent, puis des zones d'ulcération et de nécrose. La conjonctive bulbaire est envahie plus tardivement.

— *Formes spontanées*. — Richter observe sur un cheval une conjonctivite à nodules gris jaunâtres gros comme des grains de semoule et siégeant au niveau du limbe scléro-cornéen ; ces grains disparaissent en un ou deux jours, ne laissant que de légères érosions. La malléination provoque en douze heures la turgescence, la congestion et les granulations redeviennent rouges. L'examen bactériologique confirma le diagnostic. L'œil redevient normal en trente-six heures.

CHAPITRE II

LES KERATITES

Les kératites relèvent de causes très nombreuses qui se groupent cependant en trois rubriques : l'infection, les carences alimentaires, les diathèses. Nous limitons notre sujet à exposer les kératites dues à l'infection microbienne. L'infection peut être exogène ou endogène, spontanée ou occasionnelle ; une même cause peut donner des formes variées de kératites dont les symptômes ne sont donc pas spécifiques.

1  Les kératites tuberculeuses

— *Formes expérimentales.* — On inocule facilement la cornée du Lapin ou du Chien de bacille de la tuberculose. Au point d'inoculation apparaît en une semaine, une opalescence qui s'entoure de riche vascularisation, à la loupe on distingue des tubercules miliaires gris jaunâtres en son centre. Vers le vingtième jour ils ont fusionné pour donner une infiltration purulente qui s'ulcère en surface, l'infiltration progresse en rayonnant et la vascularisation s'intensifie. La réparation lente commence et ne sera complète que vers la fin du quatrième mois. L'infection reste localisée à la cornée, elle a peu de tendance à se propager dans l'œil et encore moins à l'organisme d'après Panas et Stancul anu. Deutschmann observe une forme grillagée, Weekers et d'autres chercheurs produisent des phlyctènes au niveau du limbe cornéen en instillant des doses répétées de tuberculine

dans les yeux des lapins « tuberculisés », les animaux sains sous un même traitement notent une réaction assez vive de la conjonctive, mais jamais de phlyctènes.

— *Formes spontanées.* — Mouquet observe sur un canard, au centre d'une prunelle, une tache blanchâtre en forme de bulle et entourée d'inflammation, un peu d'exsudat à l'angle nasal et cette bulle contenaient des bacilles de Koch, les organes splanchniques abritaient de vrais tubercules. Chez l'Homme les vésicules, bulles et phlyctènes de la cornée sont considérées comme assez spécifiques de la tuberculose. La tuberculine confirme le diagnostic si elle produit une réaction focale.

2° Kératites de l'agalaxie des chèvres et des brebis

L'Agalaxie des Chèvres et des Brebis se montre contagieuse, produisant des épizooties en Italie, Suisse, Espagne, en Indochine et dans le Sud de la France, où elle est étudiée depuis plus d'un siècle. Le troupeau est atteint de mammites, arthrites et kératites, qui sont isolées ou associées sur un même animal, les formes chroniques suppurent et propagent la maladie.

Les kératites débutent par des vésico-pustules et prennent des formes parenchymateuses, à facettes, ulcéreuses et accompagnées d'hypopion parfois. En Indochine on trouve surtout les kératites. Schein et Jacotot la décrivent surtout unilatérale. Celli et Blasi pensent qu'elle est due à un virus filtrant, ce que confirme Carré en 1912 ; il reproduit la maladie en inoculant les filtrats. En 1925, Bridré et Donatien isolent du filtrat vibrions et spirochètes, ils montrent que la maladie n'est pathogène que pour les ovins et caprins. On pense que l'infection est exogène par voie digestive surtout et se déclare après incubation de 6 à 30 jours, une première infection produisant immunité ; la maladie ne rechute généralement pas.

3° Kératites métastatiques des infections générales de l'organisme

La gourme, les affections typhoïdes du Cheval, la maladie du jeune âge des Chiens se compliquent de toutes formes de kératites. La fièvre aphteuse des bovins, le horse-pox des équins se compliquent de kératites vésiculeuses, bulleuses et pustuleuses, puis ulcéreuses, tandis que la tuberculose des bovins, des porcins, des oiseaux, voit des formes nodulaires et ulcéreuses.

4° Kératites métastatiques des infections locales de l'organisme

Tout foyer infectieux surtout chronique peut se compliquer de métastases oculaires. La preuve se fait souvent lorsque l'on supprime le foyer suspect, on voit la guérison de l'affection oculaire, il en est ainsi souvent des foyers dentaires, amygdaliens, intestinaux et des germes spécialement mobiles et non de leurs toxines. On retrouve en effet des staphylocoques, des pneumocoques, des streptocoques, des colibacilles.

La métrite de la vache se complique de kératite ulcéreuse, décrite par Thum. La stomatite pustuleuse du mouton ou maladie du chancre également, d'après Lafosse et Gaudichau. De même Gathelier parle de complications oculaires sur des cas de polyarthrite infectieuse des veaux et agneaux, des infections ombilicales sources de graves infections, de septicémies même. Gray et Barat incriminent les pyorrhées alvéolo-dentaires du Chien et du Chat comme cause des kératites si fréquentes dans ces espèces.

5° Kératites infectieuses par causes occasionnelles

La cornée présente une résistance naturelle à tous les germes, mais ceux-ci pénètrent à la faveur des accidents de toutes sortes, expérimentaux même.

Tous les germes peuvent s'y rencontrer, les moins pathogènes y compris.

6° Kératite primitive du cheval et des équidés

Elle se présente sous toutes formes cliniques, la forme ulcéreuse exceptée, car elle ne suppure jamais. Son origine exacte reste indéterminée, elle est cependant contagieuse et nous apparaît comme la forme première de l'iridocyclite spéciale à ces espèces. Elle a des accès et est sujette aux rechutes plus que dans aucune autre espèce. Elle semble avoir un léger accès de fièvre à son début, qui passe souvent inaperçu ; elle prend les formes chroniques.

7° Kératite épizootique du bétail

Elle se confond avec la conjonctivite purulente du bétail et est appelée à ce titre « kérato-conjonctivite enzootique des ruminants ».

Maladie très répandue, on la trouve dans tous les grands pays pratiquant l'élevage extensif du bétail, les Amériques, Canada et U.S.A. (Texas, Kansas, Maryland), Amérique du Sud, Australie, où elle atteint les moutons. En Asie, en Inde, en Indochine, elle a créé plusieurs enzooties ; en Afrique du Sud et dans les trois pays du Maghreb les animaux en souffrent beaucoup. Enfin en Europe elle n'épargne aucun pays, pas même l'Angleterre qui, devant elle, ne bénéficie pas de sa position insulaire. La France en voit dans le Centre, l'Hérault, le Rhône, la Loire, la Bretagne, pour ne citer que les régions où elle est décrite.

Les épidémies sévissent principalement pendant la belle saison et début de l'automne. Les enzooties en toutes saisons et principalement plus fortes sur les jeunes et en saison sèche.

« La kérato-conjonctivite épidémique semble constituer un syndrome ophtalmique dont la cause étiologique paraît

le plus souvent pouvoir être rapportée à différents agents pathogènes, particulièrement d'ordre viral », disent Nataf R., Lépine P. et Bonamour G dans « Œil et virus ». En effet, les chercheurs successifs nous permettent de penser à l'existence d'une kérato-conjonctivite hémophilienne, une conjonctivite rickettsienne et une conjonctivite à virus.

Expérimentalement, seuls les cobayes reproduisent une kérato-conjonctivite contagieuse après inoculation par voie générale, c'est la kérato-conjonctivite shigelleuse de Sereny et Rauss, due à des germes du groupe des shigella.

Les animaux sont donc victimes de phénomènes locaux, ce qui explique la multiplicité des germes incriminés dans un phénomène unique en apparence et le peu de sûreté que l'on a d'isoler l'agent causal ; les enzooties seraient le fruit de la cohabitation, les épidémies, le fruit de la densité.

D'après Pigoury, l'œil se défend toujours devant le phénomène infectieux par des processus semblables : les lésions reflètent la virulence du germe. Les granulations signent un processus chronique où interviennent surtout les lymphocytes, l'ulcération, une infection aiguë débordant les défenses locales et produisant les lésions.

Les bovins semblent plus sensibles aux affections hémophiliennes et rickettsiennes, les moutons contracteraient des kérato-conjonctivites rickettsiennes et à virus. Les chèvres et les chameaux ne sont pas épargnés, les moutons, les bouquetins, les chamois atteints périodiquement, de même les jeunes rennes. Ravaglia, Doman, Rolly et Bauer retrouvent une kératite hémophilienne chez des poulains, Klussendorf chez des juments. Des affections semblables sont décrites chez le porc, le chien et l'homme.

L'incubation varie de trois à dix jours, atteignant même trente jours en hiver, selon Jackson. D'emblée le larmolement est intense et la photophobie rendant difficile l'approche de l'animal et encore plus l'examen de l'œil malade. Les paupières semi-closes laissent exsuder un

larmolement abondant qui agglutine les poils de la joue. L'opacité apparaît au centre de la cornée et gagne progressivement la périphérie, produisant un simple néphélion ou une opacité totale. Des vaisseaux apparaissent sur la conjonctive enflammée et convergent au point initial, qui devient luisant, opaque et acuminé ; il est colorable à la fluorescéine. Les symptômes locaux restent forts ; des signes de douleur et fatigue générales peuvent empêcher l'animal de manger. Dans la plupart des cas on observe la régression de tout signe clinique en 8 à 15 jours. Sur la cornée, reste une taie lactescente qui peut mettre des mois à se résorber.

Les complications, assez rares, sont toujours graves. L'ulcère peut atteindre la membrane de Descemet, qui fait alors hernie et peut même se percer, produisant un kérato-cœle, staphylome ou simplement synéchie antérieure entre cornée et iris. Si une fistule subsiste, les germes de l'atmosphère infectent l'œil, qui disparaît en entier dans une « fonte purulente », mettant parfois la vie de l'animal en danger par généralisation de l'infection.

Le simple examen clinique permet de dire que la kératite hémophilienne des bovins se présente surtout sous la forme ulcéreuse, et affecte les bovins, c'est la « Pink-eye » des Anglo-Saxons, la conjonctivite rickettsienne est plutôt granuleuse à nodules lymphoïdes et sur le mouton ; ceci pour indication seulement. Nous exposerons donc maintenant les résultats des différents chercheurs qui nous amènent à voir trois agents principaux de kérato-conjonctivites des ruminants.

HOEMOPHILUS BOVIS.

En 1919, Allen isole des exsudats d'yeux malades, un diplobacille ne prenant pas le Gram, très peu différent de celui de Morax et Axenfeld.

En 1923, Johnes et Little le décrivent comme *Hoemophilus bovis*.

En 1940, Farley le cultive et retransmet la maladie à partir de cette souche. En 1945, Baldwin, reprenant toutes ces expériences, affirme que *Hoemophilus bovis* est l'agent d'une kératite contagieuse : 90 animaux malades sont en observation, dans 73,3 %, la bactérioscopie découvre *Hoemophilus bovis*, la culture microbienne dans 76,6 % des cas ; 20 animaux sains ne présentent jamais de bacille dans leurs yeux. Gallagher confirme ces résultats en 1954, Barner en 1952.

RICKETTSIA CONJUNCTIVAE.

En 1931, Coles trouve pour la première fois la rickettsie dans les cellules épithéliales de la conjonctive de moutons atteints de conjonctivite granuleuse.

En 1937, Donatien et Lestoquard poursuivent cette étude, la rickettsie est alors signalée dans le monde entier, les pays méditerranéens, Afrique et Amérique du Sud, des bovins et caprins la portent, mais toutes sortes de ruminants ; elle semble être agent de la maladie, car si on la trouve dans les yeux malades, elle ne se retrouve pas dans les yeux sains.

Mistcherlich en Allemagne, Beveridge en Australie, plus près de nous identifient encore *Rickettsia Conjunctivae*.

LES VIRUS.

Il faut attendre 1931, avec Ravaglia, pour voir s'affirmer cette hypothèse, qu'il confirme par la transmission transplacentaire de la maladie, les exsudats des yeux malades ne contenant qu'une flore saprophyte banale. Le sang filtré sur bougies Berkefeld V et N retransmet le virus inoculé sous la peau d'un animal sain, ce dernier contracte la kératite.

Un tropisme oculaire aussi curieux est décrit pour d'autres germes qui normalement ne l'ont pas et l'auraient acquis sur les malades.

Goréa et Illéana Maldaresco, reprenant des travaux de Serény, le décrivent pour des Shigellas, Carpano en 1938, puis Schweizer en 1948 pour des « Virus oculotropes », Giroud et Marinesco pour des néo-rickettsies provenant de liquide pleural d'un malade atteint également de lésions oculaires.

Cependant Quesata, Latte et Cantini échouent dans la culture du virus sur embryon de poulet ou sur animal de laboratoire.

En 1958, Placidi démontre la nature virusale d'une affection du mouton en reproduisant la maladie par exsudats filtrés et traités aux antibiotiques, tandis que le sérum d'animaux convalescents ou guéris stérilise ces exsudats. Quel était ce virus ?

CONCLUSION. — L'agent causal des kératites du bétail ne paraît pas unique, cependant chez le mouton il semble bien que ce soit plus souvent un virus. Et quel est ce virus ? Si le clinicien n'a pas pu nous renseigner, nous vous laisserons chercher dans les classifications des bactériologistes les plus modernes ; la réponse n'y sera pas plus certaine. Des germes virulents trouvent un tropisme oculaire spécifique parfois occasionnel.

Voici en effet la classification des Néorickettsioses que nous proposent Goret P., Joubert L., Oudar J. [31] :

1° *Néorickettsies à tropisme lymphe-ganglionnaire.*

— Homme :

Lymphomatose bénigne vénérienne ;
Lymphoréticulose bénigne d'inoculation.

— Mammifères :

Salmon poisoning du Chien et du Renard.

2° *Néorickettsies à tropisme respiratoire et intestinal.*

— Homme :

Ornithose humaine (en dehors d'une contagion animale virus P.A.P.) ;

Pneumopathies humaines atypiques transmissibles aux animaux (souches S.F., Louisiane, Chicago, Illinois).

— Mammifères :

Pneumo-entérites des Bovins (York et Baker) et de la Chèvre (Omeri et Coll.), Messieri, Provost (Tchad) ;

Pneumo-entérite du Veau ;

Broncho-pneumonies des Bovidés (Prat) ;

Pneumonie à virus du Mouton (Mc Kercher) ;

Pneumonie à virus du Chat (Baker) ;

Pneumonie de l'Opossum, de la Mangouste, du Hamster (St John et Gordon) ;

Pneumonie du Cobaye (Virus de Nigg Gomert) ;

Pneumonie de la Souris (Virus Chicago et Atherton 1 et 2) ;

Ornithose - Psittacose ;

Bronchite de la Caille (souche Illinois).

3° *Néorickettsies à tropisme cardiaque.*

Tachycardie paroxystique de l'Homme et de Bovins (Fiocre).

4° *Néorickettsies à tropisme nerveux.*

Méningo-encéphalite des bovidés sporadique (Miniger et Coll., Werner et Coll., Mc Natt, Giroud, Jadim) ;

Encéphalo-myélite du Héron à aigrette blanche (souche Louisiane) ;

Encéphalite du Chien (Giroud) ;

Maladie de l'Opossum (Roca Garcia).

5° *Néorickettsies à tropisme génito-oculaire.*

— Homme :

Miyagawanellose urétrale (Mollaret) ;

Miyagawanellose conjonctivo-uvéale et syndrome conjonctivo-synovial à inclusions de Fiesinger-Leroy ou Maladie de Reiter (1910).

— Mammifères :

Avortement enzootique des brebis (Tittle Johnes, Mc Ewen, Stamp) ;

Avortement des Bovins (P. Giroud et J. Prat) et peut-être septicémie de veaux nouveau-nés (J. Prat).

6° *Néorickettsies à pantropisme.*

— Homme :

Ensemble de maladies humaines reconnues ces dernières années (Giroud et Coll.), se manifestant par des syndromes fort divers : Exanthème, hyperthermie, affections d'allure grippale, syndromes pulmonaires méningés, encéphalitiques, myocardites, syndromes cardio-vasculaires, hépatiques, néphritiques, avortement, syndromes associés hépato-encéphalitiques, encéphalo-myocardites, thrombo-phlébites, rhumatismes..., vraisemblablement d'origine animale en de nombreux cas.

— Mammifères :

Méningo-pneumonie du Furet (Francis et Mayill) ;
Leucopénie infectieuse du Chat (A. Brion) ;

Pneumonie infectieuse du Chat (Baker) ;

Maladie de Groulade et Giroud sur le Chien (Giroud Roger, Dartois) ;

Hydro-péricardite du Porc ;

N.U.D. (Maladie nouvelle du Porc : Nebraska University Disease, proche de la peste porcine ; N.R. Underdahl et Coll.).

7° *Néorickettsioses animales hypothétiques.*

— Mammifères :

Pneumonie à virus du Porc (Betts).

— Oiseaux :

Entérite ulcéreuse de la Caille (Quail-disease) et du Coq de bruyère.

Et pour ne pas créer trop de désordre dans les esprits clairs, nous exposons de suite la classification des Rickettsies et Néorickettsies que nous propose la systématique moderne de Bergey et Moscovsky.

ORDRE DES RICKETTSIES (BERGEY-MOSCOWSKY)

FAMILLE I. — *Rickettsiaceae*.

Intracellulaires, pas dans les hématies, souvent transmis par des arthropodes.

Genres :

A) *A bâtonnets non filtrables.*

1° Rickettsia (Homme)

2° Erhlichia (Animal)

A bâtonnets filtrables.

3° Coxiella

4° Cowdria.

B) *Sphériques.*

FAMILLE II. — *Bartonellaceae*. Dans les hématies peu pathogènes.

FAMILLE III. — *Chlamydozoaceae*. Intracellulaires non transmis par les arthropodes.

Genres :

A) *A cellules pléomorphiques.*

1° Colesiota

B) *A cellules coccoïdes.*

2° Chlamydozoon, pas d'ovoculture

3° Neorickettsia, ovoculture

ou Miyagawanella
ou Pararickettsia
ou Favrella

TROISIEME PARTIE

EXPERIMENTATION CLINIQUE DU COLLYRE

CHAPITRE PREMIER

APPLICATION A UN TRAITEMENT DES KERATO-CONJONCTIVITES CONSECUTIVES A LA MALADIE DE CARRE

Observation N° 1

CHIEN MALE BEAGLE âgé de 8 mois et demi à son entrée en clinique à Lyon, Ecole Nationale Vétérinaire, service de Médecine.

Ce chien de M. A. domicilié lui-même à Lyon, est hospitalisé car il présente une forme nerveuse de Maladie de Carré. Les deux yeux sont également malades. Un traitement général est administré, quotidiennement l'animal reçoit Bipénicilline 0,5 M, Streptomycine 0,5 g, Vitamine B1 I M. et fumigations d'essences balsamiques.

Un traitement local des yeux est suivi en instillant deux fois par jour deux à trois gouttes de collyre Chloramphénicol-gammaglobulines dans chaque œil. En deux jours on note la nette amélioration de l'aspect des yeux qui paraissent guéris, cependant qu'une paralysie ascendante gagne l'animal qui sera sacrifié le 27-10-62.

Observation N° 2

CHIEN MALE ÉPAGNEUL breton âgé d'un an appartenant à M.P. (Ain). L'animal est hospitalisé en service de Médecine de l'Ecole Nationale Vétérinaire le 10-11-62 présentant une Bronchite capillaire d'origine virale. Un traitement général est institué et localement l'animal qui présente une double « Kératite bleutée » reçoit deux fois par jour des instillations de collyre chloramphénicol gammaglobulines. Il est considéré guéri en quatre jours ce qui se confirme, le propriétaire ne le reprenant que le 24-11-62 alors qu'il n'a pas rechuté.

Observation N° 3

CHIENNE BEAGLE de M. D., Belves (Dordogne), présentée le 8-1-63, âgée de deux ans. L'animal présente des signes nerveux de maladie de Carré, une kératite très douloureuse de l'œil gauche complètement aveugle et laiteux.

L'animal reçoit une seule fois sérum spécifique anti-carré et tétracycline vitaminée B1 C. Localement le propriétaire doit instiller deux fois par jour deux à trois gouttes de collyre.

En 48 heures tous symptômes généraux ont regressé, l'œil reste malade et recevra pour tout traitement le seul collyre pendant une semaine, plus souvent trois ou quatre fois par jour. L'œil ne guérit pas, l'animal est très irrité et brûlé, il se gratte. On doit associer un collyre anesthésique et décongestif en alternance avec le précédent qui est continué.

Le cas se compliquera d'ulcère de cornée provoqué sans doute par grattage. L'ulcère suppurera un mois environ et finalement l'œil cicatrisera en ne gardant qu'une taie blanche qui, elle-même, sera très réduite par traitement à chloramphénicol-deltahydrocortisone pommade ophtalmique. Ceci sur quatre mois environ.

Nous avons pensé que le collyre chloramphénicol-gamma-globulines qui était maintenu comme traitement de l'ulcère de cornée avait aidé la cicatrisation. Celle-ci une fois solide (et justement les cicatrices se sont montrées solides sur un animal spécialement intolérant et nerveux) les membranes antérieures de l'œil ont pu être traitées par des produits qui risquaient de les affaiblir et de reproduire les lésions, ce qui n'a pas eu lieu.

Conclusion. — Dans les cas où la kérato-conjonctivite n'est qu'un symptôme secondaire d'une maladie générale, le traitement général s'impose pour guérir l'animal, les signes ophtalmiques régressent alors facilement ; ils régresseraient seuls sans traitement local. Le collyre chloramphénicol gamma-globulines présente un effet certain qui fait gagner du temps pour une guérison plus rapide. De plus, nous pensons qu'il a un net effet protecteur pour éviter des rechutes, permettre une guérison solide. Sur des cas tardifs ayant dépassé le stade viral, il doit être accompagné des médications classiques, propres à faire régresser

douleur et hyperhémie. Mais dans ce cas encore il nous a semblé avoir un effet important : non seulement il n'entrave pas la cicatrisation, n'y apporte pas de désordre, mais encore il semble que sa présence favorise une restitution ad integrum solide. Il est vrai que le cas que nous avons observé est unique et que le pronostic de l'ulcère de cornée est controversé.

CHAPITRE II

APPLICATION AU TRAITEMENT DES KERATO-CONJONCTIVITES ENZOOTIQUES DES MOUTONS ET UN CAS SUR DES BOVINS

Nous avons pu expérimenter le collyre pour traiter les moutons qui ont présenté des épizooties dans plusieurs fermes, créant climat d'une épidémie peu sévère et peu grave.

Observation N° 1

TROUPEAU DE M. L., à St-A.-R. (Dordogne).

Examiné le 28-12-62, le troupeau de 26 brebis blanches du Quercy est atteint pour un tiers environ. Les animaux malades le sont d'un seul œil surtout, ils clignent de l'œil. Nous isolons 8 malades qui seront traités par le collyre seul, à raison de deux applications quotidiennes instillant à chaque fois deux à trois gouttes dans chaque œil malade. Des suspects sont laissés dans le troupeau. Deux étuis de collyre sont laissés au propriétaire pour être utilisés l'un après l'autre. J'aide au premier traitement.

Après quarante huit heures les malades ne sont pas guéris, deux nouveaux malades sont retrouvés dans le troupeau et semblent larmoyer des deux yeux.

Je laisse trois étuis de collyre et indique de poursuivre. Les animaux malades continuent à manger, s'ils sont moins alertes il semble que ce soit uniquement par défaut de vision.

Le 4-1-65 tous les animaux sont réunis car ils semblent guéris. Ce qui se confirme car aucune rechute n'est observée, quelques yeux laiteux seront très longs à redevenir clairs d'eux-mêmes.

Observation N° 2

TROUPEAU DE BREBIS BLANCHES DU QUERCY, de M. J. à R. Cune B. (Dordogne).

Le troupeau d'une trentaine de têtes brebis et un bélier présente des animaux nettement atteints, côté de la joue où les poils sont collés par un larmolement abondant. Les malades ne peuvent être isolés. Le propriétaire voulant parer toute complication préfère faire le sacrifice d'une dose forte de tétracyclines I.M. par animal malade. Les malades marqués en rouge sur la tête seront en plus traités par le collyre deux fois par jour. Deux étuis sont laissés. Le 15-1-63 les malades sont considérés comme guéris, sauf deux brebis qui sont isolées, traitées trois fois par jour par un nouvel étui de collyre. Elles guériront en cinq jours environ, après leur isolement.

Observation N° 3

TROUPEAU DE BREBIS BLANCHES DU QUERCY ET DES CAUSSES, de M. V., L. R. Cune M. (Dordogne), 14 brebis et un bélier.

Six brebis malades dont une complètement aveugle qui recule devant tout obstacle imaginaire même.

Les deux yeux sont perdus sous des paupières gonflées, noyés dans les exsudats abondants. Trois étuis sont laissés au propriétaire qui peut réserver une loge à part pour les malades peu isolés qui seront traités individuellement. Le 9-2-63 les animaux semblent en bonne voie de guérison sauf cette brebis très atteinte qui voit son œil gauche encore plus enflammé, exorbité et très vascularisé. Un nouvel étui est laissé et la malade reçoit 2 g de tifomycine I.M. et traitement local renforcé à raison de trois applications journalières.

L'œil gauche restera malade plusieurs mois, se compliquant d'ulcère qui finalement laissera un cristallin opaque (prunelle blanche).

La brebis sera changée dès que son agneau sera vendu.

Observation N° 4

TROUPEAU DE BREBIS DU QUERCY améliorées de Charmois de M.A., Le P. Cune St-L.-la-V. (Dordogne).

Le 21-1-63 21 adultes, 10 malades assez nettement atteints. Nous réalisons un premier traitement de collyre et laissons

deux étuis au propriétaire qui continuera le traitement des malades marqués.

Le 13-1-63 trois malades ont aggravé leur cas, les deux yeux coulent, ils ont pu se priver de quelques traitements, ils sont alors isolés. Chacun reçoit en plus 1 g de tifomycine I.M. Deux étuis sont distribués en plus et parviendront à une guérison apparente en cinq jours. Quelques yeux laiteux seront traités avec succès par d'autres médicaments, le collyre chloramphénicol-gammaglobulines étant indiqué dans la phase virale des affections.

Observation N° 5

SIX GÉNISSES SALER ACHETÉES EN AUVERGNE par M. R. à B.R. Cune B (Dordogne), sont isolées en étable fixe, dès leur introduction pour raison sanitaire.

Le 10-2-63 un premier animal atteint de kératite sur l'œil droit est traité par le collyre en présence de ses compagnes. Quatre jours plus tard trois malades de plus reçoivent un vaccin spécifique du Dr Blaisot ainsi que les animaux sains. Deux étuis de collyre sont laissés pour traiter le premier malade non guéri mais qui ne semble pas se compliquer et ne reçoit ainsi que traitement au collyre. Après une semaine, revenant faire l'injection de rappel du vaccin, tous les animaux semblent guéris, de peu de temps. Ils sont tous vaccinés et ne rechuteront pas.

Observation N° 6

M. C., LES PL., CUNE B. (Dordogne).

Le 8-3-63 déclare avoir deux brebis malades des yeux. Un étui lui est délivré et indication d'effectuer un traitement régulier trois fois par jour. Quatre jours plus tard les animaux sont presque guéris, sauf un œil laiteux qui guérira de lui-même par peu de traitement.

Conclusion. — Le collyre chloramphénicol-gamma-globulines a une efficacité dans le traitement des kérato-conjonctivites du Mouton ou du Bœuf, il semble agir surtout sur la phase initiale de la maladie ; une intervention trop tardive n'évite pas les complications, son

application en troupeau est peu commode. Il ne semble pas spécifique, on ne pense pas à l'appliquer préventivement, nous ne saurions démontrer son efficacité par le manque de maladie, car ces affections ne sont pas très contagieuses. Les statistiques ? Elles devraient tenir compte des facteurs favorisants qui, ici, ont été passés sous silence, car ils ne sont jamais les mêmes. Nous dirons seulement que ces petites enzooties sont apparues par un hiver assez rude et après qu'ait été signalé une retombée de sable rouge dans le centre de la France en provenance probable du Sahara (région du trachome). Nous n'en avons pas entendu parler depuis.

CONCLUSIONS

1° Un collyre à base de gamma-globulines et de chloramphénicol présente une efficacité notable dans le traitement des kérato-conjonctivites animales suspectées d'origine virale. Toutefois, il ne se révèle actif que si les malades sont traités précocement. En revanche, il se montre insuffisant lorsqu'il est utilisé isolément dans les cas graves ou compliqués, pour lesquels le praticien est le plus souvent consulté. Dans ces conditions, le collyre mérite d'être maintenu comme traitement adjuvant des médicaments classiques.

2° La toxicité locale du collyre est nulle. Il ne semble pas s'opposer à la cicatrisation définitive des lésions oculaires et paraît dans tous les cas bien toléré.

3° Le mode d'action du collyre est double et, chez les animaux, il concerne essentiellement la cure antibactérienne de complication, grâce au chloramphénicol.

**Vu : LE PROFESSEUR RESPONSABLE
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,**

JOUBERT

**Vu : LE DIRECTEUR
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,**

FLORIO

**Vu :
LE DOYEN
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,**

J.-F. CIER

**Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,**

MONNET

**PROFESSEUR
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,**

Vu et permis d'imprimer : Lyon, 10 Juin 1965.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

Première Partie

1. LÉPINE (P.). — Réponse à quelques questions soulevées à propos des rapports sur les gamma-globulines. *Thérapie IX*, 5 p, 567-569 (1954).
2. MÉRIEUX (Ch.). — Prophylaxie spécifique de la Rougeole, en compte-rendus des premières journées médicales françaises à Dakar.
3. FISHER (R.S.) et MANNING (L.P.). — The specific antibody nature of the therapeutic action of Gamma-globulins in experimental infection in mice. *Antibiotics Annals N.Y. Med. Encyclop.* 1958, 572.
4. LEOPOLD (I.H.) et APT (L.). — Post operative intra-ocular infection sur *J. Opht.*, 1960, 50, 1925.
5. DOLEANS (J.C.), FAURE (B.), THALABARD (J.), BONAMOUR (G.) et COLOBERT (L.). — Effet des instillations locales de Gamma-globulines sur la kératite Herpétique expérimentale du lapin. *Conf. Lyon. d'Opht.*, 1961, N° 61-3.
6. GISPEN (R.). — Immunization against Herpes Keratis in rabbits. *Amér. Journ. Of Ophtalm.*, 1957, 44, 88.
7. LITRICIN (O.), Mme BLAGOGEVIC (M.), BERGER (O.) et JEKIC. — L'influence des gamma-globulines sur les kératites et les irido-cyclites expérimentales à virus chez les lapins. *Arch. Ophtal.*, 1961, 21, 573.
8. LEVADITI (C.) et LEPINE (P.). — Les Ultravirus des maladies humaines, 2° Ed., Maloine Ed., Paris, 1948.
9. ROSSI (P.) et DUTILLOY (Y.). — L'indice bactériotrope dans la brucellose bovine. *Bull. Acad. Véter. France*, 1951, 24, 327.
10. BENDA (R.) et URQUIA (D.A.). — Action anti-histaminique du sérum humain ou animal chez le cobaye, XXVI^e congrès de la médecine française, Paris, oct. 1947, pp. 59 à 64.

11. BENDA (R.). — Quelques précisions nécessaires sur le pouvoir « Protecteur » antihistaminique de certains sérums humains. *Presse Méd.*, 1959, 67 (3) 89-90.
12. CATELAIN (P.Y.), BESSON (J.). — Etude clinique des effets d'une gammaglobuline humaine à haut pouvoir histamino-protecteur dans 69 cas de maladies allergiques. *Marseille Médicale*, 1960, N° 9, 787-807.
13. REEDY (R.J.) et WOLFSON (S.W.). — *Journ. Am. Phar. Ass.*, 1950, 39, 1.
14. TISHLER (M.). — *Journ. Biol. Chem.*, 1941, 141, 197.
15. DELPECH (Dr. J.) — Les Antibiotiques en Ophtalmologie, G. Donin, Editeur 1962, p. 97, 102.
16. LEOPOLD (I.H.), NICHOLS (A.C.) et VOGEL (A.W.). — Penetration of Chloramphenicol U.S.P. (Chloromycetin) into the eye. *Ar. Of. Opht.*, 1950, 44, 22-36.
17. WITZEL (S.H.), FIELDING (I.Z.) et ORMSBYH (L.). — Ocular penetration of antibiotics by iontophoresis, *Am. J. Ohpt.* 1956, 42, 89, 95.
18. GERBEAUX Cl. — Séminaire sur les antibiotiques et la médecine de l'enfance.
19. ROUNTREE (Ph.), THOMPSON (E.F.). — *Lancet* 1952, 263, p. 262.
20. MIYAHARA (B.T.). — Collab. *Journ. Lab. Clin. Méd.*, 1953, 41, p. 550.
21. TREFOUEL (J.) et Collab. — Antibiotiques, Chloramphenicol. Goin Ed., Paris 1956, p. 51.
22. DE (S.P.) et BASU (U.P.). — Synergie in experimental Chemotherapy of staphylococci infections, *Brit. Med. J.*, 1938, 2, 564.
- 22bis. FEYEL-CABANES (Th.). — *C.R. Ac. Sc.*, 1952, 234, p. 32.
- 65bis. TEODORU (C.), FEYED-CABANES (T.H.) — *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1952, 90, p. 498.
- 31bis. GRUZIT (O.M.), FISKEN (R.A.) et coll. — *Journ. Clin. Investig.* 1949, 28, p. 943.
23. FISHER (R.S.) et MANNING (L.P.). — The specific antibody nature of the therapeutic action of Gammaglobulins in experimental infections in mice. *Antibiotics Annal N.Y. Med. Encycl.* 1958, 572.
24. FISHER (R.S.). — Synergie between human gammaglobulins and chloramphenicol in the treatment of experimental bacteria infections. *Antibiotics and Chemotherapy* 1957, 7, 315.

25. CARNES, GAJEWSKI, BROWN et CONLIN. — Experimental treatment of Typhoid carriers. *Antibiotics Annal N.Y. Med. Encycl.* 1955, 391.
26. WISBREN. — The Treatment of bacterials infections with the combination of antibiotics and gammaglobulins. *Antibiotics and chemotherapy* 1957, 7, 322.
27. KNOUF (E.G.). — The combined use of gammaglobulins and chloramphenicol in the treatment of refractory infections. *Antibiotics Annal N.Y. Med. Encyclop.* 1958, 585.
28. PENZO (G.), VICARI (G.). — En comptes-rendus de la 3^e R.I.S.B. *Opatija*, 1957, pp. 11-29.
29. JOHNES et LITTLE (R.D.). — An infection ophtalmia of cattle. *J. Exp. Med.* 1923, 38, 139 et 1924, 39, 603.
30. FARLEY (F.S.), FOOTEL (H.), PEARSON, BROCKWE (C.C.), and KIEWER (I.O.). — Infections Kératitits « Pink eye » in cattle *Bull. Okla. Exper. Sta* N° 3, 354, 15.
31. GORET (P.), JOUBERT (L.) et OUDAR (J.). — L'ornithose, zoonose néorickettsienne. Extrait de la *Biol Méd.*, Vol. 1, pp. 251 à 311.

Deuxième Partie

- ALLEN (J.A.). — A preliminary note of infectious keratitis, *J. Am., Vet. Am., Med. Ass.* 1919, 54, 226.
- AKAGI et Coll. — The bacterial flora in trachomatous and normal conjunctiva, *Rev. int. Trach.*, 1958, 35 (4, 361, 370).
- BERGERON (P.). — Existence en Indochine de la conjonctivite contagieuse des ruminants. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1952, 2, 169.
- BERGEY. — Bergey's Manual of déterminative Bacteriology, 7^e Ed., 1957.
- BEVERIDGE. — Investigations on contagious ophtalmia of sheep with spetial attention to the epidemiology of infection by Rickettsia conjonctive. *Austr. Vet. J* 1942, 18, 155.
- BLATTNER (R.J.). — Epidemic keratoconjunctivitis and the A.P.C. viruses. *J. Pediatr. U.S.A.* 1956, 49, N° 6, 780-783.
- BOURDELLE et AUJALEU. — Les rickettsioses. Traité de Médecine, Masson et Cie Ed., 1948.

- BURNETT et CABASSO. — *V. Arch. Inst. Past. de Tunisie* 1942, 31, 179.
- CANTIN (J.). — La kératite Contagieuse des Bovidés, *Th. Dr. V t. Paris*, 1956, p. 15.
- COULOMB (M.). — Ophthalmie avec taie, *J. Vet. du Midi* 1843, 35.
- DAILLE. — La kératite contagieuse des bovidés. *J. Med et Zoot.* 1920, 1.
- DIRKSEN. — Tuberculose oculaire des animaux domestiques, *Dtsch. Tier Woch* 1954, 61, 401-406.
- DOMAN (I.). — A szarvas marhak rickettsiosisos szaruhartyakotoharty agyalladasa. *Mag. Allator. Lapja* 1959, 14, 6-10.
- DONATIEN (A.) et LESTOQUARD (F.). — Etat actuel de nos connaissances sur les rickettsioses animales, *Arch. Inst. Past. Al.* 1937, 142 et 1939, 502.
- FERRY. — Contribution à l tude des virus responsables des kératites et uvéites. *Thèse Fac. Med. Marseille* 1958.
- FONTANELLI (E.). — La kérato-conjonctivite contagieuse des ovins et des caprins, *Zooprofilassi* 1953, 8, 141-142 et 144-146.
- FRANCOIS et RABAEX. — Etude cytologique et bactériologique des frottis conjonctivaux Le Pityrosporum ovale. *Arch. Ocul.* Mai 1950, 378.
- FOWLE (A.M.), COCKERAM (A.) et ORMSBY (H.L.). — Virus isolés de kérato-conjonctivite, *Am. J. Opht. Chicago* 1955, 11 nov.
- GIRESE (P.). — La kératite épizootique des bovidés. *Th. Doct. Vet., Alf* 1940.
- GIROUD (P.) et PANTHIER (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.* 1939, 32, 464 ; *Ann. Inst. Past.* 1942, 68, 137.
- GRAHAM E. — Studies of infectious ophtalmia of sheep. *Vet. Bull* 1932, 160.
- HUEBNER (R.J.) and ROWE (W.P.). — Adenoviruses as etiology agents in conjunctivitis and kérato-conjunctivitis, *Am. J. Opht.* 1957, 43, 20-25.
- JAENSCH (P.A.). — Kératite à virus. *Dtsch. Med. Woch* 1953, 27 mars, 428.
- JOHNES (F.S.) et LITTLE (R.D.). — An infectious ophtalmia of cattle, *J. Exp. Med.*, 1923, 38, 139 et 1924, 39, 603.
- KAPUR (H.R.). — Contagious k ratitis into goats. *Indian Vet. J.* 1945, 21, 309.

- LAFENETRE. — Existence de *Rickettsia conjonctivae* du mouton dans le midi de la France, *Rev. Méd. Vet* 1938, 323.
- MAGENS (H.). — Infectious keratitis of ruminants North, *Am. Vet.* 1936, 12, 24.
- MORAX (V.) — Note sur un diplobacille pathogène pour la conjonctive humaine. *Ann. Inst. Past.* 1896, X, 337.
- MORITSCH (H.). — Uebertragungsversuche mit dem Viru der Kerato-Konjunctivitis. *Zbl. Bakter. I. Dtsch* 1953, 168-170.
- NICOLAS (E.). — Ophthalmologie Vétérinaire et comparée 2^e Ed. Vigot Fr. Ed., Paris.
- ORLANDO DE TREITAS. — Examen bact. des sécrétions conjonctivales. *Arg. Inst. Burnier*, déc. 1945, 7, 79.
- PENBERTHY (J.). — Contagious ophthalmia in cattle. *J. Path. Comp. and Ther.*, 1897, 10, 263.
- PETERHANS. — Observation statistique de 426 cas de kératite herpétique traités à la clinique ophtalmologique de Bâle. *Opht. Basel*, 1955, 130-134, 244, 271.
- PIGOURY. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937, 621.
- PLACIDI (L.). — Sur une kérato-conjunctivite à virus du mouton. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1958, 142, 732-734 ; *Maroc Médical*, 1960, 419, 408-415.
- PRAT (J.). — Existence dans le centre de la *Rickettsia conjonctive bovis* agent d'une conjunctivite contagieuse des bovidés. *Rev. Méd. Vét.*, 1943, 65.
- RIZVI (S.W.H.). — Conjunctivitis caused by transmission of *Rickettsia conjonctivea* to goats. *J. Am. Vét. Méd. As.*, 1950, 117, 409-411.
- ROBIN (V.) et BRION (A.). — Ophthalmologie comparée. *Traité d'Ophtalmologie*, 4^e éd., 1939. Masson et Cie Ed., Paris, VIII, p. 765.
- RODIN. — Etude bactériologique de la flore conjonctivale humaine. *Am. J. Opht.*, mars 1945, 28, 309-314.
- ROSSI (P.) et DETROYAT (C.). — Existence en France de *Rickettsia conjonctivae* du Bœuf. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, XXI, 9, 788.
- RUCHMANN (I.). — Cross immunity in animals with epidemic kerato-conjunctivitis and St. Louis encephalitis viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. U.Y.*, 1951, 78, 483-486.
- SCHLEITER (H.) et DIETZ (O.). — L'antibiothérapie du globe oculaire et la barrière sang-humeur aqueuse. *Wiener Tier. Monats.*, 1957, 44, 641-650.

- TAYLOR (W.E.). — Veterinary ophtalmology a practionners perspective. *Vet. Med.*, 1957, 8, 396-397.
- WATT (J.A.). — Bovine keratitis associated with *Moraxella Bovis*. *Vet. Rec.*, 1951, 63, 98.
- WEKERS. — Le rôle des virus endormis dans la pathogénie de certaines kératites, 1955, 15-8, 839-845.
- WYZYNSKI J. — Epizootic Keratitis in cattle. *Med. Weteryn.*, 1950, 6, 600-601.
- Yost (D.H.). — Kerato-conjunctivitis in the goat. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1958, 153, 427-430.

TABLE DES MATIERES

AVANT PROPOS	9
PREMIÈRE PARTIE : PHARMACODYNAMIE DU COLLYRE	11
<i>Chapitre Premier</i> : Le Lyophilisat de gammaglobu- lines	13
<i>Chapitre II</i> : La solution de chloramphenicol	21
DEUXIÈME PARTIE : LES KERATO-CONJONCTIVITES INFECTIEUSES CHEZ LES ANIMAUX	27
<i>Chapitre Premier</i> : les conjonctivites	29
<i>Chapitre II</i> : Les kératites	39
TROISIÈME PARTIE : EXPERIMENTATION CLINIQUE DU COLLYRE	51
<i>Chapitre Premier</i> : Application à un traitement des kérato-conjonctivites consécutives à la maladie de Carré	53
<i>Chapitre II</i> : Application au traitement des kerato- conjonctivites enzootiques des moutons et un cas sur des bovins	57
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63

